
Zusammenfassung zur Dissertation von:

Dipl.-Biol. Gabriella Orlando

Thema: Effects of neural nitric oxide gene inactivation on the neuroendocrine stress response in mice

Zusammenfassung

Ziel dieser Promotionsarbeit war die Untersuchung der Rolle, die nNOS/NO in der Regulation der Stressantwort des Säugers spielt. Angesichts der widersprüchlichen Ergebnisse, die bislang aus pharmakologischen Untersuchungen vorlagen, wurde ein nNOS-KO-Mausmodell gewählt und an diesem die Aktivität der HPA-Achse, des HNS und des SAS unter Basalbedingungen und nach akuter Exposition zu einer 10-minütigen forcierten Schwimmsession analysiert. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen die Vermutung nahe, dass unter Basalbedingungen nNOS/NO die Transkription von AVP im SON inhibiert und im PVN begünstigt. Demzufolge erfolgt die Wirkung von nNOS/NO über Mechanismen, die einen unterschiedlichen Einfluss auf die Aktivität von vasopressinergen Neuronen des SON gegenüber dem PVN. Dieser Befund unterstützt die Hypothese der funktionellen Verschiedenheit der zwei hypothalamischen Kerngebiete. Eine mögliche Ursache dieser Verschiedenheit könnte in der zellulären Komplexität des PVN liegen, welcher sich aus verschiedensten Neuronen- und Gliazelltypen zusammensetzt und in Zusammenspiel mit anderen für die Stressgeneration/-verarbeitung relevanten Hirnarealen (einschließlich Amygdala) autonome und neuroendokrine Signale koordiniert. Eine vergleichbare Dichotomie besteht auch zwischen vasopressinergen und oxytocinergen Neuronen, da KO-Mäuse in SON und PVN OXT-mRNA-Expressionsprofile aufweisen, die denen der WT entsprechen. Demnach scheint von der nNOS produziertes NO auf Ebene des Hypothalamus vorzugsweise die Expression von AVP zu modulieren. Die periphere Freisetzung von AVP und OXT unter Basalbedingungen ist in KO-Mäusen unverändert. Das weist daraufhin, dass die basale AVP- und OXT-Sekretion aus den Axonterminalen magnozellularer HNS-Neuronen in der Neurohypophyse vom Fehlen der nNOS unbeeinflusst bleibt. Das gilt auch für die basalen Konzentrationen für CRH-mRNA im Hypothalamus, sowie die vom Plasma ACTH und Cort. Demgegenüber reduziert die Inaktivierung des nNOS-Gens die Synthese der Katecholaminbiosynthese-Enzyme signifikant, jedoch ohne die basalen NE- und E-Plasmawerte zu verändern. Insgesamt stimmen unsere Befunde mit den Literaturbefunden überein, die einen milden Phänotyp für nNOS-KO-Mäuse unter Ruhebedingungen postulieren.

Unter akuten Stressbedingungen (forciertes Schwimmen) ist nNOS/NO offensichtlich an der adäquaten Freisetzung von AVP, OXT und E ins Plasma beteiligt. Die Befunde suggerieren, dass die Unterschiede in der Plasma-Cort-Konzentration zwischen WT- und KO-Mäusen, die in letzteren nach forciertem Schwimmen schneller ansteigt, ein sekundärer Effekt auf die HPA-Achse sein könnte. Ein direkter Effekt von nNOS/NO auf die HPA-Achse ist möglicherweise nur unter chronischen Stressbedingungen nachweisbar, was diesbezügliche, weitergehende Untersuchungen mit Mutantenmäusen impliziert.

Unsere Ergebnisse suggerieren, dass NO ein wichtiger Modulator im Netzwerk ist, das die endokrine Stressantwort kontrolliert. Unsere Daten lassen zudem die Vermutung zu, dass die modulierende Funktion von nNOS produziertem NO erst in Antwort auf akute Stressorexposition, nicht aber unter Basalbedingungen, zur Geltung kommt. Allerdings sind weitere Studien hinsichtlich der Veränderung der Transkription und der Translation im Hypothalamus bzw. der Nebenniere bei KO-Mäusen erforderlich, um diesbezüglich detaillierte Aussagen treffen zu können.

Nimmt man die hier vorgelegten Befunde zusammen, so scheint es nicht ausgeschlossen, dass nNOS/NO eine Rolle beim Zustandekommen psychiatrischer Erkrankungen wie Angsterkrankungen und Depression spielen, die mit einer Änderung der HPA-Achsen-Aktivität einhergehen.